

중 설

## 메틸렌 블루

한림대학교 강동성심병원 응급의학과

유 지 영

### Methylene Blue

Ji Young You, M.D.

Department of Emergency Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Korea

Methylene blue is a very effective reducer of drug-induced methemoglobinemia. It has dose-dependent oxidation or reduction properties. In most cases, a dose of 1 to 2 mg/kg IV given over 5 minutes and immediately followed by a 15- to 30-mL fluid flush to minimize the local pain is both effective and relatively safe. The onset of action is quite rapid, and the effects are usually seen within 30 minutes. The dose may be repeated after 30 to 60 minutes and then every 2 to 4 hours as needed. The total dose should not exceed 7 mg/kg as a single dose or 15 mg/kg within 24 hours. Repeated treatment may be needed for treating compounds that have prolonged elimination or those compounds that undergo enterohepatic recirculation (e.g., dapsone). Methylene blue can cause dose-related toxicity. At high doses, methylene blue can also induce an acute hemolytic anemia and rebound methemoglobinemia. The reasons for treatment failure with methylene blue include ineffective GI decontamination, the existence of other forms of hemoglobin (e.g., sulfhemoglobin), a low or high dose of methylene blue and the toxicokinetics of some agents, such as aniline, benzocaine or dapsone.

**Key Words:** Methylene blue, Methemoglobinemia, Antidote, Poisoning

## 서 론

메틸렌블루는 임상에서 상당히 유용한 용도로 사용되는 thiazine dye이다. 초기에는 위장관 및 비뇨생식기 계통의 소독제로의 사용되다가 항 말라리아제로도 인식되었다<sup>1,2)</sup>. 1933년에 aniline-유발 메트헤모글로빈혈증의 치료제로서 성공적으로 사용되었다<sup>3)</sup>. Herpes simplex와 같은 바이러스를 광불활성화 시키기 위하여 polychromatic 광원과 함께 0.1% 용액으로 국소도포제로 사용되었고, 만성

요로결석증 치료에 있어서 비타민 C와 함께 사용되기도 하였으며, 표시용 염료로도 광범위하게 사용된다<sup>4)</sup>. 또한 메틸렌블루는 폐혈성 쇼크 또는 아나필락시스 쇼크 환자의 혈관의 긴장도와 심근의 기능을 증가시키기 위한 치료에 이용되기도 한다<sup>5-8)</sup>. 최근에는 알킬화제인 Ifosfamide의 사용시 나타날 수 있는 뇌병증의 치료 및 예방에 사용되고 있으며<sup>9)</sup> 알츠하이머병에 있어서 메틸렌블루가 그 진행을 지연시킨다는 연구보고가 많이 나오고 있다<sup>10)</sup>. 이와 같이 메틸렌블루는 여러 가지 다양한 용도로 사용되고 있지만 응급상황에서 가장 대표적으로 사용되는 경우는 약물-유발 메트헤모글로빈혈증 치료에 선택적으로 사용되는 것이다<sup>11,12)</sup>.

투고일: 2010년 5월 20일

게재승인일: 2010년 5월 31일

책임저자: 유 지 영

서울특별시 강동구 성내길 150

강동성심병원 응급의학과

Tel: 02) 2225-2828, Fax: 02) 488-0119

E-mail: jy6982@hallym.or.kr

본 론

1. 메트헤모글로빈혈증

정상적으로 디옥시헤모글로빈에서 철의 일부는 2가 철(ferrous, Fe<sup>2+</sup>)형태로 존재하지만 산소나 그 외의 산화물질에 노출되면 전자를 내주고 산화 형태인 3가 철(ferric, Fe<sup>3+</sup>)로 전환된다. 정상적으로 1% 미만에 해당하는 소량의 메트헤모글로빈이 존재할 수 있으나 그 양이 1%를 넘는 경우를 메트헤모글로빈혈증이라고 한다<sup>13</sup>. 메트헤모글로빈혈증을 유발하는 대표적인 약물로는 dapsone, sulfamethoxazole, phenazopyridine, benzocaine, amyl nitrate 등이 있다<sup>14-16</sup>. 다른 원인으로는 음식물, 유전적 요인, 특별한 경우에도 유발될 수 있다<sup>17,18</sup>. 메트헤모글로빈의 임상적 효과는 혈액 내 산소 용량을 감소시키는 것이므로 메트헤모글로빈의 농도가 증가할수록 조직으로의 산소의 운반은 감소한다. 메트헤모글로빈혈증 환자는 산소해리곡선이 좌측으로 이동하여 주어진 조건의 산소 분압에서 적혈구로부터 조직으로 해리되는 산소의 양이 더욱 감소하게 된다<sup>19</sup>.

메트헤모글로빈 농도가 10% 이하일 경우에는 대개 증상이 나타나지 않는다. 10~20% 이상일 경우에는 피부 청색증이 나타나고 20~30% 이상일 경우 불안, 두통, 심계항진 등의 증상이 나타난다. 30~50% 이상일 경우에는 의식 혼돈, 어지러움 증, 빈 호흡, 빈맥 등의 증상이 나타나고 50~70% 이상일 경우 혼수, 경련, 부정맥, 산증 등을 보이고 70% 이상일 경우는 치명적이다<sup>12,20</sup>. 그 외에도 복용 용량과 관련된 다양한 정도의 용혈이 생길 수 있는데, 경우에 따라서 중독 후 3일~1주일 이 지난 후에 늦게 나타날 수 있다<sup>21-23</sup>.

세포내의 황산화(sulfation) 효소, ascorbic acid, glutathione 등이 산화 스트레스로부터 세포를 보호함으로써 메트헤모글로빈혈증을 간접적으로 예방하는 내재적인 방어 기전이 존재한다. 환원상태의 glutathione은 정상적으로 가장 중요한 세포의 황산화제이다<sup>24</sup>. Glutathione의 환원에는 glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cycle 과정이 필요하다. 따라서 G6PD 결핍이 있는 경우에는 세포 내 총 glutathione의 결핍이 초래되고 추가적으로 발생하는 산화 손상에 취약하게 된다<sup>25</sup>.

정상의 산화 스트레스 상태에서 메트헤모글로빈은 내재적인 효소체계에 의하여 3가 철(ferric, Fe<sup>3+</sup>)이 2가 철(ferrous, Fe<sup>2+</sup>) 형태로 빠르게 환원되어 정상 헤모글로빈으로 전환된다. NADH(Nicotineamide Adenine Dinucleotide)-메트헤모글로빈 환원효소는 메트헤모글로빈의 환원의 95%를 담당한다(Fig. 1). 그러나 헤모글로빈의 산화가 증가되는 상태에서는 이 효소체계의 수용력이 빠르게 한계에 달하게 되어 메트헤모글로빈이 축적되고 조직의 저산소증과 중추신경계 영향이 발생하게 된다<sup>19</sup>.

NADPH (Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate)-메트헤모글로빈 환원효소는 NADH와 관련된 효소계와 유사하게 메트헤모글로빈 환원효과를 내지만 전체 환원의 5% 이하를 담당하므로 그 역할이 매우 제한적이다. 그러나 NADH 효소시스템이 산화 물질에 중독되어 기능을 할 수 없을 경우에 NADPH 효소체계는 매우 중요한 역할을 담당하게 되고 이는 메틸렌블루의 해독효과에 있어서는 매우 중요한 역할을 한다<sup>26</sup>. NADPH의 생성에 G6PD가 있어야 하므로 G6PD 또한 메틸렌블루의 해독작용에 필수적인 요소이다<sup>27</sup>.

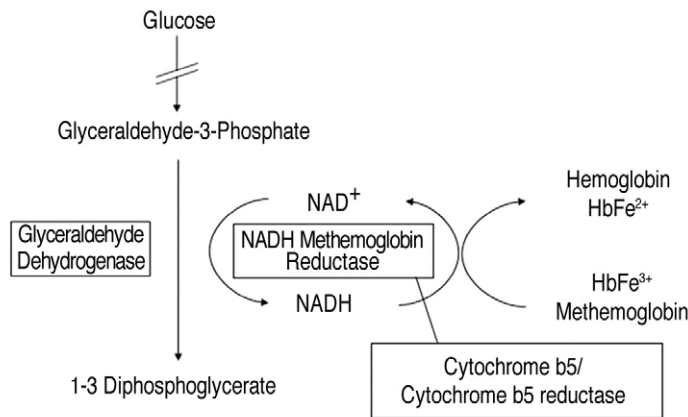


Fig. 1. Cytochrome b5 Reductase System (NADH-Methemoglobin Reductase System).  
NADH : Nicotineamide Adenine Dinucleotide

## 2. 메틸렌블루

### 1) 약력학 및 작용 기전

메틸렌블루는 경구로 투여하였을 경우 53~97% 흡수되고 치료용량에서 30분 이내에 효과를 나타낸다<sup>4)</sup>. 적혈구의 메트헤모글로빈 환원효소에 의해 leukomethylene blue로 환원되어 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원시키게 되고 leukomethylene blue 상태로 담즙, 대변, 소변 등으로 배설된다<sup>28)</sup>.

메틸렌블루는 용량 의존적인 산화환원 성질을 가지고 있다. 즉 적은 용량의 메틸렌블루는 환원제로 작용하지만 많은 용량에서는 산화제로 작용하게 된다. 치료용량에서 메틸렌블루는 NADPH-메트헤모글로빈 환원효소와 NADPH에 의해 leukomethylene blue가 되고 이는 직접 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원시키게 된다(Fig. 2). 메틸렌블루의 존재 하에서 NADPH pathway에 의한 메트헤모글로빈의 환원은 상당히 증가하게 되기 때문에 메트헤모글로빈혈증 치료에 선택적으로 사용된다<sup>29,30)</sup>. 그러나 많은 용량에서는 이 효소체계가 포화되기 때문에 과도한 메틸렌블루는 오히려 산화제로 작용하여 메트헤모글로빈을 생성하게 된다<sup>31,32)</sup>.

### 2) 적응증 및 용량

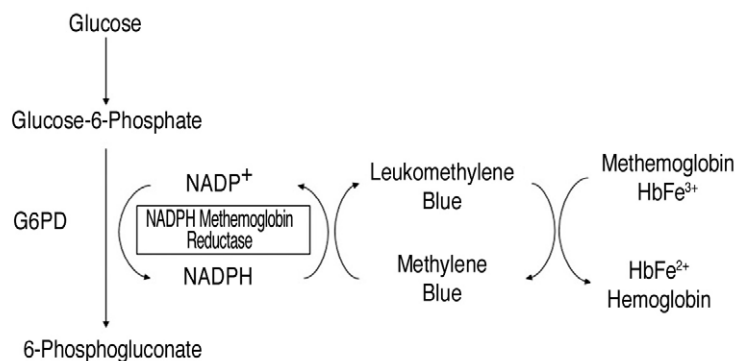
메틸렌블루의 가장 중요한 적응증은 약물-유발 메트헤모글로빈혈증의 해독제로서 사용하는 것이다. 증상을 호소하며 메트헤모글로빈 농도가 20~30% 이상인 환자에게 사용하며 빈혈, 산증, 심장질환, 폐질환 등과 같이 산소부족에 민감한 환자 군에서는 메트헤모글로빈의 농도가 이보다 적어도 사용을 고려해야 한다. 치료효과는 30분 내에 나타나며 정상 성인과 소아에서의 메틸렌블루 용량은 1~2mg/kg (1% 용액 0.1~0.2 ml/kg)을 5분 이상에 걸쳐

서 서서히 정주한다<sup>12)</sup>. 정맥로를 확보하지 못했을 경우 골간 내로 1 mg/kg (1% 용액 0.1 ml/kg)을 투여할 수 있다<sup>33)</sup>. 피하주사나, 척수강내 투여, 양막내로 투여하는 것은 농양, 사지마비, 신생아에 있어서 호흡부전을 초래할 수 있으므로 금기이다<sup>34,36)</sup>. 정맥 주사 시에 통증이 있으므로 15~30 ml의 생리 식염수를 주사하여 정맥 주사 라인을 세척해 준다. 30~60분 후에 효과가 없으면 2~4시간 간격으로 반복 투여할 수 있으며 지속적인 투여로 7 mg/kg가 넘지 않도록 하며 24시간 동안 15 mg/kg을 초과하지 않도록 한다<sup>12)</sup>. Dapsone과 같이 장간막순환을 통해 배설이 지연되는 약물의 경우 메틸렌블루의 반복적 투여를 고려해야 한다<sup>37)</sup>. 메틸렌블루를 투여할 때 포도당을 함께 투여하는 것이 권장된다. 왜냐하면 적혈구 NADH의 주된 근원은 당분해를 통해서 제공되기 때문에 적절한 치료를 위해서는 포도당 공급이 필수적이다<sup>38)</sup>.

또한 메틸렌블루는 ifosfamide-유발 뇌병증의 치료 및 예방에 효과적으로 사용된다. Ifosfamide 이 경우 미토콘드리아의 전자 전달의 장애로 유발된 과도한 NADH의 산화로 간의 gluconeogenesis를 역전시킨다<sup>39)</sup>. 이때에는 50 mg 정맥주사로 하루 6번 정도 투여한다<sup>9)</sup>. 특발성 메트헤모글로빈혈증의 치료시에는 메틸렌블루를 경구로 투여한다<sup>40)</sup>.

### 3) 모니터링

메트헤모글로빈과 메틸렌블루는 맥박 산소포화도 감시장치로 측정되는 과장을 방해하기 때문에 이런 환자에 있어서 맥박 산소포화도 감시장치의 사용은 부정확할 수 있다. 즉, 메트헤모글로빈과 옥시헤모글로빈의 흡수 범위가 겹쳐서 맥박 산소포화도 감시장치로 측정된 산소포화도는 부정확할 수 있다<sup>41)</sup>. 또한 메틸렌블루도 그 자체가 대략 660 nm의 파장에서 맥박 산소포화도 감시장치에 잘



**Fig. 2.** NADPH-Methemoglobin Reductase System.  
NADPH : Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate

흡수되기 때문에 산소포화도 수치가 부정확하게 떨어질 수 있다<sup>42)</sup>. 따라서 산소 포화도와 메트헤모글로빈 수치를 동맥혈가스분석과 co-oximetry를 이용하여 환자가 정상화될 때까지는 1시간 마다 반복하고 이후에는 메트헤모글로빈의 수치가 시간이 지남에 따라 반동으로 증가하게 되는지 4~6시간 간격으로 모니터링을 해야 한다<sup>43)</sup>.

#### 4) 부작용

메틸렌블루는 용량과 연관된 다양한 독성을 보인다<sup>44-49)</sup>. 메틸렌블루 사용시 흔한 부작용으로는 위장관 불편감, 두통, 어지럼증, 호흡곤란, 흉통 등이 있고 드물게 진전, 용혈성 빈혈, 폐부종, 사망 등도 보고되었다. 메틸렌블루는 주로 소변으로 배설되기 때문에 신기능 장애가 있을 경우에는 투여에 주의한다. 4 mg/kg 이상 사용하였을 경우에는 소변과 대변이 청록색으로 변하게 하고 배뇨곤란을 초래할 수 있다. 피부의 변색은 희석된 치아염소산염 용액으로 치료할 수 있다<sup>4)</sup>.

#### 5) 용혈성 빈혈 및 반동성 메트헤모글로빈혈증 (rebound methemoglobinemia)

적혈구는 세포의 주된 항산화제인 환원상태의 glutathione이 충분하게 유지되는 한 용혈성 산화 손상을 견딜 수 있다. Glutathione은 NADPH를 환원제로 이용하여 환원상태를 유지한다<sup>24)</sup>. 따라서 만일 세포가 NADPH를 충분하게 생성할 만한 능력이 부족한 상태에서는 용혈에 취약하게 되는 것이다. 메트헤모글로빈혈증의 치료로 메틸렌블루를 투여한 상태에서는 NADPH에 대해서 산화상태의 glutathione과 외부에서 투여된 메틸렌블루가 경쟁적인 상태가 되어 glutathione 환원이 길항적으로 억제되어 용혈을 유발하게 된다고 생각된다.

또한 dapsone에 의해서 유발된 메트헤모글로빈혈증의 치료에 메틸렌블루를 사용하게 될 경우 dapsone의 활성화 대사물질인 hydroxylamine이 헤모글로빈을 산화시킴으로 오히려 용혈성 빈혈이 악화될 수 있으므로 주의해야 한다. 이런 효과는 수일간 후에 지연성으로 나타날 수 있으므로 혈액검사로 주의 깊게 모니터링을 해야 한다<sup>22,50)</sup>. 메틸렌블루를 과량(4 mg/kg 이상) 사용했을 경우에는 적혈구에 직접적인 산화 스트레스를 주어 Heinz body 용혈성빈혈을 가중시킬 수 있기 때문에 메틸렌블루 치료를 받는 환자들은 헤모글로빈 수치, 혈중 빌리루빈 수치 및 혈압 등을 잘 모니터링하고 용혈 현상이 나타난 환자들은 메틸렌블루 치료를 중단하고 교환 수혈, 강제이뇨, 소변알칼리화 등의 치료가 선택적으로 사용된다<sup>51)</sup>.

메틸렌블루에 대해 과민성이 있는 경우, 심하게 신장 기

능이 저하된 환자, G6PD 결핍이 있는 경우는 메틸렌블루의 투여가 상대적으로 금기된다. 특히 G6PD결핍 환자들은 메틸렌블루 치료에도 불구하고 메트헤모글로빈 수치가 감소되지 않고 오히려 특징적으로 Heinz body를 생성하는 용혈성 빈혈이 유발되므로 특별한 주의를 요한다<sup>52)</sup>. 하지만 메트헤모글로빈혈증이 치명적일 경우에는 아직까지는 메틸렌블루가 1차 치료제로 사용되고 있고 0.3~0.5 mg/kg의 저용량으로 시작하여 양을 조절하여 사용한다<sup>12)</sup>.

메틸렌블루를 정맥 내로 투여하면 빠르게 혈중 메트헤모글로빈 농도가 감소와 청색증이 소실되지만 시간이 지나면서 다시 메트헤모글로빈 농도가 상승하는 반동현상이 나타날 수 있다. 특히 dapsone, benzocaine, aniline과 같은 약물로 인해 발생한 메트헤모글로빈혈증의 경우 초기의 성공적인 메틸렌블루 치료 후에 4~12시간이 지나서 메트헤모글로빈이 다시 증가하는 경우가 많다<sup>25,52)</sup>. 이 경우에는 위장관 정화가 불충분하거나 약물의 특성상 수시간에서 수일에 걸쳐 헤모글로빈의 산화가 지속되는 경우라고 판단하고 활성탄의 반복 투여, 메틸렌블루의 지속적인 주입 및 교환 수혈 등의 치료가 시도되고 있다.

#### 6) 치료의 실패

만일 메틸렌블루를 투여한 후에 메트헤모글로빈 수치가 감소하지 않는다면 반드시 그 원인을 조사하여야 한다<sup>27)</sup>. 메트헤모글로빈혈증과 증상이 매우 유사하나 메틸렌블루에 반응이 없을 때에는 sulfhemoglobin과 같은 다른 종류의 헤모글로빈이 존재하는지 감별해야 한다<sup>53)</sup>. 메틸렌블루의 용량이 부족하거나 과량일 경우에도 치료가 효과적이지 않을 수 있다. 또는 노출된 약물이 aniline, benzocaine, dapsone일 경우이다. 이들 약물은 수시간에서 수일까지 헤모글로빈을 지속적으로 산화시키거나 활동성의 대사물로 천천히 대사되면서 지속적으로 헤모글로빈과 반응하여 메트헤모글로빈을 형성한다<sup>52)</sup>. 특히, Aniline에 의해서 유발된 메트헤모글로빈혈증 환자들은 그 독성 대사물질인 phenylhydroxylamine이 메틸렌블루의 적혈구로의 흡수를 막기 때문에 메틸렌블루의 치료에 잘 반응하지 않는다<sup>49)</sup>. 또한 활성탄으로 충분한 위장관 정화가 되지 않은 경우도 생각해 볼 수 있다.

## 결론

메틸렌블루는 약물-유발 메트헤모글로빈혈증 치료에 아주 유용한 환원제이다. 메틸렌블루는 용량 의존적인 산화환원 성질을 가지고 있다. 대부분의 경우 1~2 mg/kg(1% 용액)을 5분간 천천히 정주하는 것이 권장되

고 즉각적으로 15~30 ml의 생리 식염수를 주사하여 국소적인 통증을 최소화하도록 한다. 작용시간이 매우 빨라서 대개 30분 이내에 효과가 나타나지만 30~60분 후에 효과가 없으면 2~4시간 간격으로 반복 투여할 수 있다. 메트헤모글로빈을 생성하는 약물 중에서 배설이 지연되거나 dapsone과 같이 장간막 순환을 해서 효과가 오래 지속되는 약물을 복용했을 경우에는 반복적인 투여가 필요할 수 있다. 지속적인 투여로 7 mg/kg가 넘지 않도록 하며 24시간 동안 15 mg/kg을 초과하지 않도록 한다. 메틸렌블루 사용 용량과 연관된 다양한 독성이 나타날 수 있는데 특히 과량의 메틸렌블루를 사용하였을 경우에는 용혈성 빈혈이 유발될 수 있고 노출된 약물에 따라 반동성 메트헤모글로빈혈증이 나타날 수도 있다. 메틸렌블루 치료가 실패한 경우에는 위장관 정화가 충분히 되지 않았거나, sulfhemoglobin 같은 다른 헤모글로빈이 존재하거나, 메틸렌블루의 용량에 문제가 있거나 특정 약물에 노출된 경우를 감별하도록 한다.

## 참고문헌

- Goodman LS, Gilman A: The pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Macmillan;1941. p.869.
- Schirmer RH, Coulibaly B, Stich A, Scheiwein M, Merkle H, Eubel J, et al. Methylene blue as an antimalarial agent. *Redox Rep* 2003;8:272-5.
- Williams JR, Challis FE. Methylene blue as an antidote for aniline dye poisoning. *J Lab Clin Med* 1933;19:166-71.
- Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-91.
- Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Groeneveld AB, van Kamp GJ, Bronsveld W, Thijs LG. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-70.
- Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64.
- Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30:240.
- Weissgerber AJ. Methylene blue for refractory hypotension: a case report. *AANA J* 2008;76:271-4.
- Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prové A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000;82:291-4.
- Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2009;78:927-32.
- Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia: treatment issues. *Drug Saf* 1996;14:394-405.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34:646-56.
- Stryer L. Oxygen transporting proteins, in *Biochemistry*. 3th ed. New York:WH Freeman;1988. p.143-71.
- Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Methemoglobinemia following unintentional ingestion of sodium nitrite - New York, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51:639-43.
- Nguyen ST, Cabrales RE, Bashour CA. Benzocaine induced methemoglobinemia. *Anesthesia and Analgesia* 2000;90:369-71.
- Ward KE, McCarthy MW. Dapsone-induced methemoglobinemia. *Ann Pharmacother* 1998;32:549-53.
- Jaffe ER. Enzymopenic hereditary methemoglobinemia: a clinical/biochemical classification. *Blood Cells* 1986;12:81-90.
- Zinkham WH, Oski FA. Henna: A potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1996;97:707-9.
- Jaffe ER, Hultquist DE: Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York:McGraw-Hill;1995. p.2267-80.
- Falkenhahn M, Kannan S, O' Kane M. Unexplained acute severe methaemoglobinaemia in a young adult. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86: 278-81.
- Fincher ME, Campbell HT. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after phenazopyridine hydrochloride (Pyridium) administration in end-stage renal disease. *South Med J* 1989;82:372-4.
- Dawson AH, Whyte IM. Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:387-92.
- Brandes JC, Bufill JA, Pisciotta AV. Amyl nitrite-induced hemolytic anemia. *Am J Med* 1989;86:252-4.
- Ruffman R, Wendel A: GSH rescue by N-acetylcysteine. *Klin Wochenschr* 1991;69:857-62.
- Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:169-74.
- DiSanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of highly ionized drugs. I. Methylene blue-whole blood, urine, and tissue assays. *J Pharm Sci* 1972;61:598-602.
- Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, Beutler E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971;75:83-6.
- DiSanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of highly ion-

- ized drugs II: methylene blue absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration. *J Pharm Sci* 1972;61:1086-90.
29. Metz EN, Balcerzak SP, Sagon LR. Mechanism of methylene blue stimulation of the hexose monophosphate shunt in the erythrocyte. *J Clin Invest* 1976;58:797-802.
  30. Bodansky O. Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharmacol Rev* 1951;3:144-96.
  31. Blass N, Fung D. Dyed but not dead-methylene blue overdose. *Anesthesiology* 1976;45:458-9.
  32. Whitwam JG, Taylor AR, White JM. Potential hazard of methylene blue. *Anaesthesia* 1979;34:181-2.
  33. Herman MI, Chyka PA, Butler AY, Rieger SE. Methylene blue by intraosseous infusion for methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1999;33:111-3.
  34. Raimer SS, Quevedo EM, Johnston RV. Dye rashes. *Cutis* 1999;63:103-6.
  35. Evans JP, Keegan HR. Danger in the use of intrathecal methylene blue. *JAMA* 1960;174:856-9.
  36. Katz Z, Lancet M. Inadvertent intrauterine injection of methylene blue in early pregnancy. *N Engl J Med* 1981;304:1427.
  37. Elonen E, Neuvonen PJ, Halmekoski J, Mattila MJ. Acute dapson intoxication: a case with prolonged symptoms. *Clin Toxicol* 1979;14:79-85.
  38. Roigas H, Zoellner E, Jacobasch G, Schultze M, Rapoport S. Regulatory factors in methylene blue catalysis in erythrocytes. *Eur J Biochem* 1970;12:24-30.
  39. Zulian GB, Tullen E, Maton B. Methylene blue for ifosfamide encephalopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1239-40.
  40. Chui JS, Poon WT, Chan KC, Chan AY, Buckley TA. Nitrite-induced methaemoglobinaemia - aetiology, diagnosis and treatment. *Anaesthesia* 2005;60:496-500.
  41. Watcha MF, Connor MT, Hing AV: Pulse oximetry in methemoglobinemia. *Am J Dis Child* 1989;143:845-7.
  42. Ralston AC, Webb RK, Runciman WB: Potential errors in pulse oximetry. III: Effects of interference, dyes, dyshemoglobins and other pigments. *Anaesthesia* 1991;46:291-4.
  43. Mathews PJ Jr. Co-oximetry. *Respir Care Clin N Am* 1995;1:47-68.
  44. Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T. Methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy. *Acta Anesthesiol Scand* 1998;42:594-5.
  45. Gauthier TW. Methylene blue-induced hyperbilirubinemia in neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *J Matern Fetal Med* 2000;9:252-4.
  46. Breault DT, Fisher D, Wiley JF II, Calkins K, Caperho L. Methylene blue toxicity after oral exposure in an infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:504.
  47. Burnakis TG. Inadvertent substitution of methylene blue for indigo carmine to detect premature rupture of membranes. *Hosp Pharm* 1995;30:336-8.
  48. Porat R, Gilbert S, Magilner D. Methylene blue-induced phototoxicity: an unrecognized complication. *Pediatrics* 1996;97:717-21.
  49. Liao Y-P, Hung D-Z, Yang D-Y. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline- induced methemoglobinemia. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:19-21.
  50. Kirsch I, Cohen M. Heinz body hemolytic anemia from the use of methylene blue in neonates. *J Pediatr* 1980;96:276-8.
  51. Goldstein BD. Exacerbation of dapson-induced Heinz body hemolytic anemia following treatment with methylene blue. *Am J Med Sci* 1974;267:291-7.
  52. Harvey JW, Keitt AS. Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinaemia. *Br J Haematol* 1983;54:29-41.
  53. Demedts P, Wauters A, Watelle M, Neels H. Pitfalls in discriminating sulfhemoglobin from methemoglobin. *Clin Chem* 1997;43:1098-9.